



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 40 09 941 A 1**

61 Int. Cl.⁵:
C 07 D 475/06
A 61 K 31/505
A 61 K 31/40
A 61 K 31/445
A 61 K 31/535
// (A61K 31/505,
31:40)A61K 31:445,
31:535

DE 40 09 941 A 1

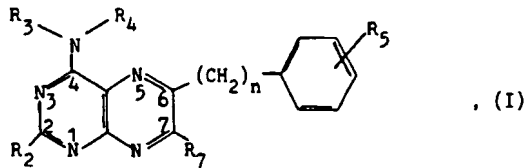
21 Aktenzeichen: P 40 09 941.5
22 Anmeldetag: 28. 3. 90
43 Offenlegungstag: 2. 10. 91

71 Anmelder:
Dr. Karl Thomae GmbH, 7950 Biberach, DE

72 Erfinder:
Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 7950 Biberach, DE;
Bamberger, Uwe, Dr., 7955 Ochsenhausen, DE

64 Verwendung von Pteridinen zur Sensibilisierung resistenter Plasmodien bei der Malaria-Chemotherapie und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

57 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Pteridinen der allgemeinen Formel



in der
n die Zahl 0 oder 1,
R₂ und R₇ jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe,
R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,
R₄ eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, und
R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, dessen optische Isomere oder dessen Säureadditionssalze zur Sensibilisierung resistenter Plasmodien bei der Malaria-Chemotherapie und Arzneimittel, enthaltend die obigen Pteridine und ein Malariamittel, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 40 09 941 A 1

Beschreibung

Malaria, die außer in Australien und Europa in allen Kontinenten vorkommt, gehört zu den häufigsten parasitären Erkrankungen des Menschen in den Tropen und Subtropen. So lebt die Hälfte der Weltbevölkerung nach Schätzung der WHO in malariegefährdeten Gebieten. Jährlich rechnet man mit 1 bis 2 Millionen Toten, vor allem Kinder, und 200 bis 300 Millionen Erkrankten.

Die Erreger, Plasmodium-Arten, werden von Mücken übertragen, wobei vier Plasmodium-Arten für den Menschen pathogen sind, nämlich Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae und Plasmodium falciparum. Während Infektionen mit den drei erstgenannten Arten im allgemeinen nicht zum Tode führen, ist eine Infektion mit Plasmodium falciparum lebensbedrohend.

Auf Grund des literaturbekannten Entwicklungszyklus der Malaria ergeben sich folgende drei Möglichkeiten bei der Bekämpfung der Malaria:

1. Bekämpfung der Mücken
2. Impfung
3. Chemotherapie

Die Bekämpfung der Mücken führte zu keinem durchgreifenden Ergebnis, weil insektizidresistente Populationen entstanden sind.

An der Entwicklung eines Impfstoffes wird weltweit gearbeitet. Die Heterogenität der Antigene, bezogen auf einzelne Arten und Stämme, verursacht jedoch große Schwierigkeiten, so daß mit einem Ergebnis in absehbarer Zeit nicht zu rechnen ist.

Gute Ergebnisse gab es bisher allein mit der Chemotherapie. Da jedoch Prophylaxe und Therapie mit nur einem Wirkstoff immer häufiger zu Resistenzen, insbesondere bei Plasmodium falciparum, führen, erfolgte zwangsläufig die Entwicklung von Chemotherapeutika mit zwei Wirkstoffen, die miteinander eine additive oder sogar eine synergistische Wirkung aufweisen.

Solche Stoffe befinden sich teilweise seit mehreren Jahren in der Therapie. Sie beeinflussen beispielsweise die Synthese der Tetrahydrofolsäure über eine Hemmung der Enzyme Dihydrofolat Reduktase (DHFR) und Dihydropteroat Synthese (DHPS).

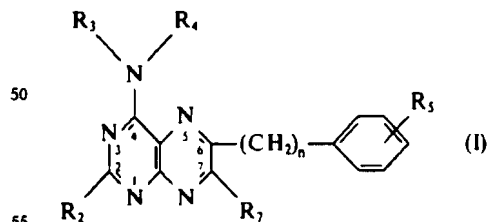
Hemmstoffe der Dihydrofolat-Reduktase sind z. B. Pyrimethamin, Proguanil, Cycloguanil oder 2,4-Diamino-5-(4-(4'-aminophenyl-4-sulfonylphenylamino-propoxy)-3,5-dimethoxy)-pyrimidin, Hemmstoffe der DHPS sind z. B. Sulfonamide wie Sulfadoxin und Sulfone wie 4,4'-Diamino-diphenylsulfon (Dapson) oder 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon (siehe EB-B-01 65 422).

Ferner werden weitere Verbindungen, deren Wirkungsmechanismus noch nicht geklärt ist, oder die über eine Interkalation mit der DNA der Plasmodien wirken, zur Behandlung der Malaria eingesetzt, z. B. Chinin, Chloroquin, Primaquin, Mefloquin und andere Chinolinderivate.

Desweiteren werden Kombinationen zur Behandlung der Malaria eingesetzt, beispielsweise eine Kombination bestehend aus einem Dihydrofolsäure-Reduktase-Hemmer und einem Sulfonamid wie Pyrimethamin + Sulfadoxin, oder eine Kombination bestehend aus einem Dihydrofolsäure-Reduktase-Hemmer und einem Dihydropteroat-Synthase-Hemmer wie Pyrimethamin + 4,4'-Diamino-diphenylsulfon oder 4'-Amino-2-methyl-4-propylamino-diphenylsulfon.

Gegen all diese Malaria-Chemotherapeutika wird jedoch in zunehmendem Maße eine Resistenzentwicklung beobachtet, wobei diese beispielsweise für Chloroquin dadurch erklärt wird, daß resistente Plasmodien weniger Chloroquin intrazellulär akkumulieren als sensible (Macomber et al. in Science 152, 1374—1375 (1966)).

Es wurde nun gefunden, daß durch die Applikation eines Pteridins der Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sind, und

R₄ eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder

R₅ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₆ eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe, und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren sowie dessen Säureadditionssalze, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, resistente Malariaerreger wieder sensibel gemacht werden können.

Durch die vorherige, gleichzeitige oder spätere Gabe eines Pteridins der obigen allgemeinen Formel I oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes wird erfindungsgemäß eine Sensibilisierung von resistenten Malariaerregern gegenüber der üblichen Malaria-Chemotherapie erzielt, z. B. bei der Behandlung oder Prophylaxe der Malaria mit Pyrimethamin, Pyrimethamin + Sulfadoxin, Pyrimethamin + 4,4'-Diamino-diphenylsulfon, Proguanil, Cycloguanil, 2,4-Diamino-5-(4-(4'-aminophenyl-4-sulfonylphenylamino-propoxy)-3,5-dimethoxy)-pyrimidin, 4,4'-Diamino-diphenylsulfon, 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon, Chinin, Chloroquin, Primaquin und Mefloquin.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher neue Arzneimittel, enthaltend ein Pteridin der obigen allgemeinen Formel I, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz und mindestens ein Malaria-Chemotherapeuticum, und die neue Verwendung der obigen Pteridine zur Sensibilisierung von Malariaerregern bei der Malaria-Chemotherapie.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für R₂ und R₇ jeweils die der Pyrrolidino-, 2-Methyl-pyrrolidino-, 3-Methyl-pyrrolidino-, 3,3-Dimethyl-pyrrolidino-, 2-Ethyl-pyrrolidino-, 3-Ethyl-pyrrolidino-, 3,3-Diethyl-pyrrolidino-, Piperidino-, 2-Methyl-piperidino-, 3-Methyl-piperidino-, 4-Methyl-piperidino-, 2-Ethyl-piperidino-, 3-Ethyl-piperidino-, 4-Ethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Diethyl-piperidino-, Morpholino-, 2-Methyl-morpholino-, 2-Ethyl-morpholino-, 3-Methyl-morpholino-, 3-Ethyl-morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, cis-2,6-Dimethyl-morpholino-, trans-2,6-Dimethyl-morpholino-, 2,6-Diethyl-morpholino-, cis-2,6-Diethyl-morpholino-, trans-2,6-Diethyl-morpholino-, 3,5-Dimethyl-morpholino- oder 3,5-Diethyl-morpholinogruppe, für R₃ die der 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2-Hydroxy-isopropyl-, 3-Hydroxy-propyl-, 4-Hydroxy-n-butyl-, 2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl-, 5-Hydroxy-n-pentyl-, 6-Hydroxy-n-hexyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl-, Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder Isopropylgruppe, für R₄ die der Benzyl-, 2-Phenyl-ethyl-, 2-Phenyl-n-propyl-, 3-Phenyl-propyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 3-Hydroxy-propyl-, 4-Hydroxy-n-butyl- oder 2-Hydroxy-2-methyl-n-propylgruppe und für R₅ die des Wasserstoffatoms oder der Methylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Pteridine der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen n die Zahl 0,

R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, eine Piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, Morpholino-, 2-Methyl-morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, cis-2,6-Dimethyl-morpholino- oder trans-2,6-Dimethyl-morpholinogruppe,

R₃ eine Methyl-, Ethyl-, Benzyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl- oder 2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe,

R₄ eine 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl- oder 2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, wobei sich folgende Pteridine
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Diethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,

4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
 4-(N-Benzyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,

4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(Diethanolamino)-2,7-dipiperidino-6-phenyl-pteridin,

4-(Diethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
 4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,

4-(N-Methyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
 4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(trans-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin und

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-pteridin,
 deren optische und geometrische Isomere sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze als besonders wirksam erwiesen haben.

Besonders bevorzugte Pteridine der Formel I sind jedoch diejenigen, in denen n die Zahl 0,
 R₂ und R₇ jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe und

der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe und R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren optische und geometrische Isomere sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Die Pteridine der allgemeinen Formel I werden in der CA-A-9 12 556, US-A-35 57 105, US-A-35 74 206 und in der nicht vorveröffentlichten EP-A-03 62 645 beschrieben oder können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Enthalten die Verbindungen der Formel I mindestens ein chirales Zentrum, so lassen sich diese mittels üblichen Methoden in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z. B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetyl-weinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Campfersäure.

Außerdem können die Verbindungen der Formel I, sofern diese mindestens ein geometrisches Zentrum wie eine durch zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe enthalten, insbesondere jedoch mindestens eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, mittels üblichen Methoden, beispielsweise durch Chromatographie, in ihre cis-/trans-Isomere aufgetrennt werden oder vorliegen.

Die Pteridine der Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Zur Erzielung der erfindungsgemäßen Wirkung erfolgt die Applikation eines Pteridins der allgemeinen Formel I oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalz, welche überdies gut verträglich sind, getrennt oder in Kombination mit einem üblichen Malaria-Chemotherapeutikum, wobei die Dosierung eines Malariamittels in den literaturbekannten Dosen (siehe beispielsweise "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", Herausgeber: W. Forth, P. Henschler und W. Rummel, BI Wissenschaftsverlag, 5. Auflage, 694–699 (1987)) erfolgt. Die Dosierung eines Pteridins liegt hierbei zwischen 1 und 50 mg/kg Körpergewicht pro Tag, vorzugsweise zwischen 3 und 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag, verteilt auf 1 bis 4 Einzeldosen und beispielsweise

für Chinin bei 3 × täglich 650 mg über 8 bis 14 Tage,

für Chloroquin initial bei 0,6 g und dann im Abstand von 6, 24 und 48 Stunden je bei 0,3 g sowie bei 0,3 g 1 × wöchentlich zur Prophylaxe,

für Primaquin bei 1 × täglich 15 mg über 14 Tage,

für Pyrimethamin bei 1 × wöchentlich 75 mg sowie bei 1 × wöchentlich 25 mg zur Prophylaxe bzw. bei der Kombinationstherapie mit einem Sulfonamid bei 1 × wöchentlich 75 mg Pyrimethamin + 1500 mg Sulfadoxin, für Mefloquin initial bei 750 mg + nach 6 bis 8 Stunden 500 mg, also insgesamt bei 1250 mg pro einem Tag.

Die Einzel- bzw. Kombinationstherapie erfolgt hierbei bevorzugt mittels peroralen Darreichungsformen wie Tabletten, Dragées, Suspensionen, Säfte oder Kapseln, sie kann jedoch auch intravenös erfolgen.

Besonders bevorzugte Kombinationen enthalten jedoch 50 bis 200 mg, vorzugsweise jedoch 75 bis 150 mg, 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin + einem der vorstehend erwähnten Malariamittel, insbesondere Mefloquin, Chloroquin oder Primaquin.

Hierzu lassen sich erfindungsgemäß die Pteridine der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze zusammen mit mindestens einem Malariamittel zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Weinsäure, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

a) 2,7-Dichlor-4-[N-(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-6-phenyl-pteridin

15,5 g (0,005 Mol) 2,4,7-Trichlor-6-phenyl-pteridin werden in 100 ml Aceton gelöst und mit 13,3 g (0,1 Mol) N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamin versetzt. Nach 20minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die entstehende Suspension mit 200 ml Wasser versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol/Wasser = 95 : 5 kristallisiert.

Ausbeute: 19,9 g (97% der Theorie).

Schmelzpunkt: 145–147°C.

b) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

2,0 g (0,005 Mol) 2,7-Dichlor-4-[N-(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-6-phenyl-pteridin werden in 20 ml Dioxan gelöst und mit 3,5 g (0,08 Mol) 2,6-Dimethyl-morpholin 30 Minuten lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Reaktionslösung in Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Essigsäureethylester umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (84% der Theorie).

Schmelzpunkt: 191 – 194° C.

Analog wurden folgende Verbindungen erhalten:

- 4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 128 – 138° C (Ethanol); 5
- 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 192 – 193° C (Methanol/Wasser = 4 : 1);
- 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 143 – 147° C (Essigester/Petrolether); 10
- 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 100 – 105° C; 15
- 4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
Schmelzpunkt: 105 – 110° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure);
- 4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 122 – 127° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure); 20
- 4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 105 – 115° C (Umfällung aus 0,1 N Salzsäure);
- 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 206 – 209° C; 25
- 4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 200 – 202° C; 30
- 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 206 – 209° C (Isopropanol);
- 4-(N-Ethyl-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
Schmelzpunkt: 96° C. 35

Beispiel B

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin 40

a) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-chlor-6-phenyl-pteridin

2,0 g (5 mMol) 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-dichlor-6-phenyl-pteridin werden in 30 ml Dioxan gelöst und mit 1,25 ml (10 mMol) 2,6-Dimethyl-morpholin 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung auf Wasser gegeben und der erstarrte Niederschlag abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselsäule mit Chloroform/Methanol=95 : 5 chromatographiert. 45

Ausbeute: 1,1 g (45% der Theorie).

Schmelzpunkt: 125° C. 50

b)

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-pteridin 55

Hergestellt aus 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-chlor-6-phenyl-pteridin und Morpholin analog Beispiel A.

Ausbeute: 93% der Theorie.

Schmelzpunkt: 125° C.

Analog wird folgende Verbindung erhalten:

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-pteridin, 60

Schmelzpunkt: Sintern bei 125° C.

Beispiel 1

Filmtabletten mit 75 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin 65

1 Filmtablette enthält:

| | |
|---------------------|---------------|
| Wirksubstanz | 75,0 mg |
| Calciumphosphat | 93,0 mg |
| 5 Maisstärke | 50,5 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>1,5 mg</u> |
| | 230,0 mg |

10 Herstellung

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer

15 Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.
Kerngewicht: 230 mg.

Stempel: 9 mm, gewölbt.

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs gegläntzt.

20 Filmtablettengewicht: 245 mg.

Beispiel 2

25 Tabletten mit 100 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Zusammensetzung

30 1 Tablette enthält:

| | |
|------------------------|---------------|
| Wirkstoff | 100,0 mg |
| Milchzucker | 80,0 mg |
| Maisstärke | 34,0 mg |
| 35 Polyvinylpyrrolidon | 4,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>2,0 mg</u> |
| | 220,0 mg |

Herstellungsverfahren

40 Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

45 Tablettengewicht: 220 mg.

Durchmesser: 9 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerkerbe.

Beispiel 3

50 Tabletten mit 150 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Zusammensetzung

55 1 Tablette enthält:

| | |
|-------------------------|---------------|
| Wirksubstanz | 150,0 mg |
| Milchzucker pulv. | 89,0 mg |
| Maisstärke | 40,0 mg |
| 60 Kolloide Kieselsäure | 10,0 mg |
| Polyvinylpyrrolidon | 10,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>1,0 mg</u> |
| | 300,0 mg |

65 Herstellung

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanzen wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.
Tablettengewicht: 300 mg.
Stempel: 10 mm, flach.

Beispiel 4

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

1 Kapsel enthält:

| | |
|------------------------|----------|
| Wirkstoff | 150,0 mg |
| Maisstärke getr., ca. | 180,0 mg |
| Milchzucker pulv., ca. | 87,0 mg |
| Magnesiumstearat | 3,0 mg |
| ca. | 420,0 mg |

Herstellung

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 420 mg.

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1 long.

Beispiel 5

Suppositorien mit 150 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Wirkstoff | 150,0 mg |
| Polyäthylenglykol 1500 | 550,0 mg |
| Polyäthylenglykol 6000 | 460,0 mg |
| Polyoxyäthylensorbitanmonostearat | 840,0 mg |
| | 2000,0 mg |

Herstellung

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 6

Suspension mit 50 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

100 ml Suspension enthalten:

| | |
|---------------------------------|----------|
| Wirkstoff | 1,0 g |
| Carboxymethylcellulose-Na-Salz | 0,1 g |
| p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0,05 g |
| p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,01 g |
| Rohrzucker | 10,0 g |
| Glycerin | 5,0 g |
| Sorbitlösung 70%ig | 20,0 g |
| Aroma | 0,3 g |
| Wasser dest., ad | 100,0 ml |

Herstellung

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 7

Ampullen mit 10 mg

5 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Zusammensetzung

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 10 | Wirkstoff | 10,0 mg |
| | 0,01 n Salzsäure s.q. | |
| | Aqua bidest, ad | 2,0 ml |

Herstellung

15 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch 20minütiges Erhitzen auf 121°C.

Beispiel 8

Ampullen mit 50 mg

20 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin

Zusammensetzung

| | | |
|----|-----------------------|---------|
| 25 | Wirkstoff | 50,0 mg |
| | 0,01 n Salzsäure s.q. | |
| | Aqua bidest, ad | 10,0 ml |

Herstellung

30 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch 20minütiges Erhitzen auf 121°C.

Beispiel 9

Filmtabletten mit 150 mg

35 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 25 mg Pyrimethamin + 500 mg Sulfadoxin

40 1 Filmtablettenkern enthält:

| | | |
|----|-------------------------|-----------------|
| | (1) Wirksubstanz I | 150,0 mg |
| | (2) Pyrimethamin | 25,0 mg |
| 45 | (3) Sulfadoxin | 500,0 mg |
| | (4) Milchzucker | 50,0 mg |
| | (5) Polyvinylpyrrolidon | 20,0 mg |
| | (6) Magnesiumstearat | 5,0 mg |
| 50 | | <u>750,0 mg</u> |

Herstellung

(1) bis (4) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (5) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (6) zugemischt. Diese Mischung wird zu bikonvexen Oblong-Tabletten verpreßt.

55

Filmüberzug

Die bikonvexen Oblong-Tabletten werden mit 35 mg Hydroxypropylmethylcellulose aus wäßriger Suspension überzogen.

60 Filmtablettengewicht: ca. 785 mg.

Beispiel 10

Filmtabletten mit 150 mg

65 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 12,5 mg Pyrimethamin + 100 mg Dapson

Zusammensetzung

1 Filmtablettenkern enthält:

| | | |
|-------------------------|---------------|----|
| (1) Wirksubstanz I | 150,0 mg | |
| (2) Pyrimethamin | 12,5 mg | 5 |
| (3) Dapson | 100,0 mg | |
| (4) Milchzucker | 100,0 mg | |
| (5) Maisstärke | 50,0 mg | |
| (6) Polyvinylpyrrolidon | 14,0 mg | |
| (7) Magnesiumstearat | <u>3,5 mg</u> | 10 |
| | 430,0 mg | |

Herstellung

(1) bis (5) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (6) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (7) zugemischt. Aus dieser Mischung werden runde Kerne von 430 mg Gewicht und einem Wölbungsradius von 15 mm gepreßt. 15

Filmüberzug

14 mg Hydroxypropylmethylcellulose werden aus wäßriger Suspension auf die Kerne aufgezogen. 20
Filmtablettengewicht: ca. 444 mg.

Beispiel 11

Filmtabletten mit 150 mg 25
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 200 mg Chininsulfat-dihydrat

Zusammensetzung

1 Filmtablettenkern enthält:

| | | |
|---------------------------|---------------|----|
| (1) Wirksubstanz I | 150,0 mg | |
| (2) Chininsulfat-dihydrat | 200,0 mg | 35 |
| (3) Milchzucker | 100,0 mg | |
| (4) Maisstärke | 50,0 mg | |
| (5) Polyvinylpyrrolidon | 20,0 mg | |
| (6) Magnesiumstearat | <u>3,0 mg</u> | |
| | 523,0 mg | 40 |

Herstellung

(1) bis (4) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (5) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (6) zugemischt. Aus dieser Mischung werden bikonvexe Kerne von 12 mm Durchmesser gepreßt. 45

Filmüberzug

20 mg Hydroxypropylmethylcellulose werden aus wäßriger Suspension auf die Kerne aufgetragen. 50
Filmtablettengewicht: ca. 543 mg.

Beispiel 12

Filmtabletten mit 150 mg 55
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 25 mg Pyrimethamin

Zusammensetzung

1 Filmtablettenkern enthält:

60
65

| | |
|----------------------------------|---------------|
| Wirksubstanz I | 150,0 mg |
| Pyrimethamin | 25,0 mg |
| Milchzucker | 75,0 mg |
| Calciumhydrogenphosphat-dihydrat | 200,0 mg |
| 5 Polyvinylpyrrolidon | 17,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>3,0 mg</u> |
| | 470,0 mg |

Herstellung

10 (1) bis (4) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (5) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (6) zugemischt. Aus dieser Mischung werden bikonvexe Kerne von 11 mm Durchmesser gepreßt.
 Filmüberzug: Analog Beispiel 10.
 Filmtablettengewicht: ca. 484 mg.

15 Beispiel 13

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg
 20 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
 (Wirksubstanz I) + 25 mg Pyrimethamin

1 Kapsel enthält:

| | |
|-----------------------|---------------|
| Wirksubstanz I | 150,0 mg |
| 25 Pyrimethamin | 25,0 mg |
| Maisstärke getr., ca. | 20,0 mg |
| Lactose, ca. | 150,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>3,0 mg</u> |
| 30 ca. | 348,0 mg |

Herstellung

Pyrimethamin wird auf einen Teil der Lactose aufgezogen und anschließend zu einer Mischung aus Wirksub-
 35 stanz I und Lactose gegeben. Die Gesamtmischung wird mit gelöster Maisstärke als Bindemittel befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite gegeben. Nach Trocknung des Granulats bei 45°C wird erneut durch ein Sieb mit 1,0 mm Maschenweite gegeben. Das Granulat wird mit Magnesiumstearat vermischt und in Hartgelatine-Kapseln der Größe I abgefüllt.

40 Beispiel 14

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
 (Wirksubstanz I) + 250 mg Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat)

45 1 Kapsel enthält:

| | |
|------------------------------------|---------------|
| Wirksubstanz I | 150,0 mg |
| Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat) | 250,0 mg |
| Maisstärke getr., ca. | 30,0 mg |
| 50 Avicel PH 101 | 50,0 mg |
| Milchzucker pulv. | 50,0 mg |
| Magnesiumstearat | <u>5,0 mg</u> |
| 55 ca. | 535,0 mg |

Herstellung

Die beiden Wirkstoffe werden durch ein Sieb mit 0,5 mm Maschenweite gegeben und anschließend mit Avicel
 60 und Milchzucker gemischt. Die Mischung wird mit gelöster Maisstärke als Bindemittel befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm Maschenweite gegeben. Nach Trocknung des Granulats bei 45°C wird erneut durch ein Sieb mit 1,0 mm Maschenweite gegeben. Das Granulat wird mit Magnesiumstearat vermischt und in Hartgelatine-Kapseln der Größe 00 abfällt.

65 Beispiel 15

Suppositorien mit 150 mg
 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
 (Wirksubstanz I) + 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon (Wirksubstanz II)

1 Zäpfchen enthält:

| | | |
|-------------------------------------|-----------|---|
| Wirksubstanz I | 150,0 mg | |
| Wirksubstanz II | 100,0 mg | |
| Hartfett (z. B. Witepsol H15 + W45) | 1450,0 mg | 5 |
| | 1700,0 mg | |

Herstellung

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38° C werden die gemahlene(n) Wirksubstanz(en) in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35° C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen. 10

Beispiel 16

Suspension mit 150 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin (Wirksubstanz I) + 250 mg Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat) pro 10 ml 15

100 ml Suspension enthalten:

| | | |
|------------------------------------|--------|----|
| Wirksubstanz I | 1,50 g | 20 |
| Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat) | 2,50 g | |
| Carboxymethylcellulose | 0,1 g | |
| p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0,05 g | |
| p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,03 g | 25 |
| Saccharose | 10,0 g | |
| Glycerin | 5,0 g | |
| Sorbitlösung 70% | 20,0 g | |
| Aroma | 0,3 g | 30 |
| Wasser dest., ad | 100 ml | |

Herstellung

Dest. Wasser wird auf 70° C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren die fein gemahlene(n) Wirkstoff(e) zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen der Saccharose, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert. 35

Beispiel 17

Suspension mit 150 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin (Wirksubstanz I) + 100 mg 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon (Wirksubstanz II) pro 10 ml 45

100 ml Suspension enthalten:

| | | |
|---------------------------------|--------|----|
| Wirksubstanz I | 1,50 g | |
| Wirksubstanz II | 1,00 g | |
| Carboxymethylcellulose | 0,1 g | 50 |
| p-Hydroxybenzoesäuremethylester | 0,05 g | |
| p-Hydroxybenzoesäurepropylester | 0,03 g | |
| Saccharose | 10,0 g | |
| Glycerin | 5,0 g | |
| Sorbitlösung 70% | 20,0 g | 55 |
| Aroma | 0,3 g | |
| Wasser dest., ad | 100 ml | |

Herstellung

Dest. Wasser wird auf 70° C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren die fein gemahlene(n) Wirkstoff(e) zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen der Saccharose, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert. 65

Beispiel 18

Ampullen mit 50 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 250 mg Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat) pro 10 ml

Zusammensetzung

| | |
|------------------------------------|----------|
| Wirksubstanz I | 50,0 mg |
| Chloroquin-bis(dihydrogenphosphat) | 250,0 mg |
| 0,1 n Salzsäure q.s. | |
| Natriumchlorid | 50,0 mg |
| Wasser für Injektionszwecke, ad | 10,0 mg |

Herstellung

Wasser für Injektionszwecke wird vorgelegt, dann werden nacheinander die Wirkstoffe gelöst bzw. suspendiert und durch Zugabe von 0,1 n Salzsäure in Lösung gebracht. Mit Kochsalz wird die Lösung isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml-Ampullen abgefüllt. Die Sterilisation erfolgt durch 15minütiges Erhitzen auf 121°C.

Beispiel 19

Ampullen mit 50 mg

4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin
(Wirksubstanz I) + 250 mg Chinindihydrochlorid pro 10 ml

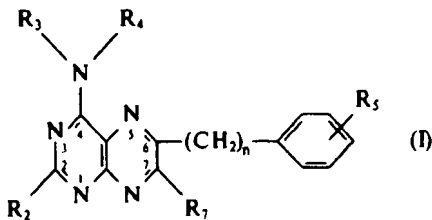
Zusammensetzung

| | |
|----------------------------------|----------|
| Wirksubstanz I | 50,0 mg |
| Chinindihydrochlorid | 250,0 mg |
| 0,1 n Salzsäure q.s. | |
| Natriumchlorid | 50,0 mg |
| Natrium für Injektionszwecke, ad | 10,0 mg |

Herstellung: Analog Beispiel 18.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Pteridins der allgemeinen Formel



in der

n die Zahl 0 oder 1,

R₃ eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein oder zwei Kohlenstoffatome durch eine Hydroxygruppe substituiert sind, und

R₄ eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, in welcher mit Ausnahme des zum Stickstoffatom benachbarten Kohlenstoffatoms ein Kohlenstoffatom durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann, oder

R₂ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen undR₇ eine Phenylalkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituierte Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe, und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure zur Herstellung eines Arzneimittels, welches resistente Plasmodien bei der Malaria-Chemotherapie sensibilisiert.

2. Verwendung eines Pteridins der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
n die Zahl 0,
R₂ und R₇, die gleich oder verschieden sein können, eine Piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino-, Morpholino-,
2-Methyl-morpholino-, 2,6-Dimethyl-morpholino-, cis-2,6-Dimethyl-morpholino- oder trans-2,6-Dimethyl-
morpholinogruppe, 5
R₃ eine Methyl-, Ethyl-, Benzyl-, 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, 2,3-Dihydroxy-n-propyl- oder
2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe,
R₄ eine 2-Hydroxy-ethyl-, 2-Hydroxy-n-propyl- oder 2-Methyl-2-hydroxy-n-propylgruppe und
R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe bedeuten.
3. Verwendung folgender Pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch: 1 10
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Diethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin, 15
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-benzyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Ethanol-isopropanolamino)-2,7-bis(2-methyl-morpholino)-6-(o-tolyl)-pteridin,
4-(N-Benzyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-[Bis(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-amino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin, 20
4-(2,3-Dihydroxy-n-propyl-ethanolamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-(Diethanolamino)-2,7-dipiperidino-6-phenyl-pteridin,
4-(Diethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Methyl-ethanolamino)-2,7-dimorpholino-6-phenyl-pteridin, 25
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(3,5-dimethyl-piperidino)-6-phenyl-pteridin,
4-(N-Ethanol-benzylamino)-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(cis-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pteridin,
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(trans-2,6-dimethyl-morpholino)-6-phenyl-pte-
ridin, 30
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2-(2,6-dimethyl-morpholino)-7-morpholino-6-phenyl-
pteridin und
4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-7-(2,6-dimethyl-morpholino)-2-morpholino-6-phenyl-
pteridin.
4. Verwendung eines Pteridins der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der 35
n die Zahl 0,
R₂ und R₇ jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder
einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe und
der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe,
R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe und 40
R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten.
5. Verwendung von 4-[N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolamino]-2,7-bis(2,6-dimethyl-morpholi-
no)-6-phenyl-pteridin gemäß Anspruch 1.
6. Arzneimittel zur Sensibilisierung resistenter Plasmodien bei der Malaria-Chemotherapie, enthaltend 45
neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen ein Pteridin der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch
1, in der
n die Zahl 0,
R₂ und R₇ jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder
einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe und
der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, 50
R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe und
R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren oder dessen physio-
logisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure.
7. Arzneimittel zur Bekämpfung der Malaria, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5
und ein Malariamittel. 55
8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Malariamittel ein Dihydrofolat-Reduk-
tase-Hemmer oder ein Dihydropteroat-Synthase-Hemmer verwendet wird.
9. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Pyrimethamin, Proguanil,
Cycloguanil oder 2,4-Diamino-5-(4-(4'-aminophenyl-4-sulfonylphenylamino-propoxy)-3,5-dimethoxy)-pyri-
midin verwendet wird. 60
10. Arzneimittel gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff ein Sulfonamid wie Sulfado-
xin oder ein Sulfon wie 4,4'-Diamino-diphenylsulfon (Dapson) oder 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-di-
phenylsulfon verwendet wird.
11. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Chinin, Chloroquin, Prima-
quin oder Mefloquin verwendet wird. 65
12. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Kombinationen bestehend
aus einem Dihydrofolsäure-Reduktase-Hemmer und einem Sulfonamid wie Pyrimethamin + Sulfadoxin
oder eine Kombination bestehend aus einem Dihydrofolsäure-Reduktase-Hemmer und einem Dihydropte-

roat-Synthase-Hemmer wie Pyrimethamin + 4,4'-Diamino-diphenylsulfon oder 4'-Amino-2-methyl-4-n-propylamino-diphenylsulfon eingesetzt wird.

13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pteridin nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, eines seiner geometrischen oder optischen Isomeren oder dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure gegebenenfalls zusammen mit einem Malariamittel in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

14. Neue Pteridine der Formel I gemäß Anspruch 1, in der n die Zahl 0,

R₂ und R₇ jeweils eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe oder einer der Reste R₂ oder R₇ eine Morpholinogruppe und der andere der Reste R₂ oder R₇ eine 2,6-Dimethyl-morpholinogruppe, R₃ und R₄ zusammen eine N-(2-Hydroxy-2-methyl-n-propyl)-ethanolaminogruppe und R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren optische und geometrische Isomere sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65